

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.



(2,000円)

特 許 官 署

昭和49年11月27日

特許庁長官 殿

1 発明の名称

ニヨウソルイ セイノクサ

3-イソオキサゾリル尿素類の製造法

2 発明者

オオサカニヒガシミヨウコウチヨウ

大阪府大阪市東住吉区船里町2の126

スミモトシンサブロー

炭本 信三郎 (ほか3名)

3 特許出願人 郵便番号 541

オオサカニヒガシミヨウコウチヨウ

大阪府大阪市東区道修町3丁目12番地

シノノセセイゴ

(192) 塩野義製薬株式会社

ヨシトシ

代表者 吉 利 一 雄

4 代理人 郵便番号 553

大阪市福島区荒洲上2丁目47番地

塩野義製薬株式会社特許部(電話06-458-5861)

弁理士(6703) 岩 崎 光 隆

5 添付書類の目録

(1) 明 細 書

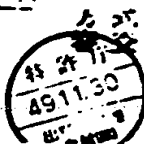
1通

(2) 要 任 状

1通

(3) 図 面 副 本

1通



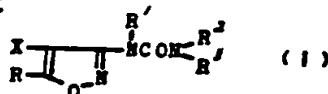
明 細 書

1 発明の名称

3-イソオキサゾリル尿素類の製造法

2 特許請求の範囲

一般式



(式中、Rは水素、アルキル基またはアリール基、R'は水素またはアルキル基、R²およびR³は水素、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アラルキル基、アリール基、アルコキシ基またはアルキルチオ基を表わし、R²とR³は直接または他のヘテロ原子を含んで間接的に連結して含窒素環を形成してもよく、Xは水素、アルキル基またはハロゲンを表わし、RとXは連結してアルキレン基を形成してもよく、また上記アルキル基、アラルキル基およびアリール基はハロゲン、アルキル基、ニトロ基およびヒドロキシル基から選ばれた1以上の置換基を有してもよい。)

で示される3-イソオキサゾリル尿素類の製造に

① 日本国特許庁

公開特許公報

①特開昭 51-63170

③公開日 昭51.(1976) 6.1

②特願昭 49-136722

②出願日 昭49.(1974) 11.27

審査請求 未請求 (全8頁)

庁内整理番号 6516 49

6762 44

6762 44

6422 49

⑤日本分類

16 E342

16 E34

30 F372.21

30 F932

⑤ Int.Cl²

C07D261/06

C07D261/20A

ADIN 9/22

願して、

(1) 3-イソオキサゾリルアミン(Ⅱ)とイソシアン酸またはそのエステル(Ⅲ)を反応させて3-イソオキサゾリル尿素(Ⅰ)(R'=水素)を生成させること;

(2) イソシアン酸3-イソオキサゾリルエステル(Ⅳ)とアミン(Ⅴ)を反応させて3-イソオキサゾリル尿素(Ⅰ')(R'=水素)を生成させること;

(3) 3-イソオキサゾリルアミン(Ⅱ)とカルバミド酸の反応性誘導体(Ⅵ)を反応させて3-イソオキサゾリル尿素(Ⅰ)を生成させること;

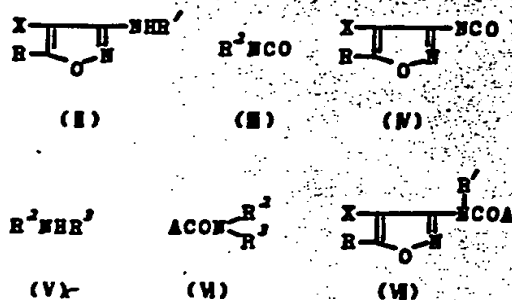
(4) 3-イソオキサゾリルカルバミド酸の反応性誘導体(Ⅶ)とアミン(Ⅴ)を反応させて3-イソオキサゾリル尿素(Ⅰ)を生成させること;

(5) 3-イソオキサゾリル尿素(Ⅰ)(X=水素)をハロゲン化して対応するα-ハロゲン3-イソオキサゾール(Ⅰ')(X=ハロゲン)を生成させること; または

(6) R', R²およびR³のうち少なくとも1個が水素で

あるヨ-イソオキサゾリル尿素(1)をアルキル化またはアルキルチオ化してR', R²およびR³のうち少なくとも1個が新たに導入されたアルキル基またはアルキルチオ基であるヨ-イソオキサゾリル尿素(1)を生成させること

を特徴とするヨ-イソオキサゾリル尿素類の製造法。



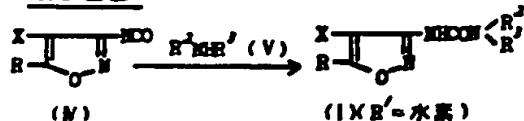
(式中、Aは反応性残基を表わし、R、R', R², R³およびXは前記と同意義を有する。)

3 発明の詳細な説明

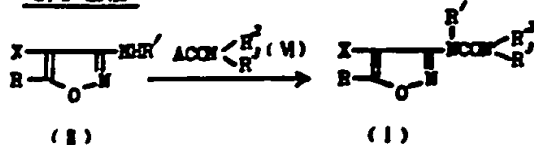
本発明は一般式



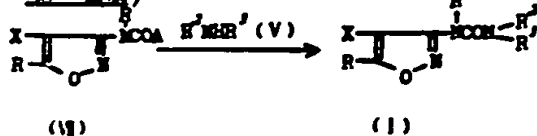
第1工法



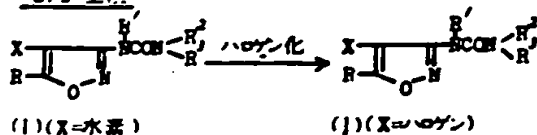
第2工法



第3工法



第4工法

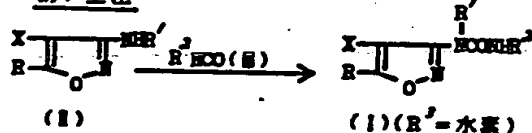


開昭51-63170の(式中、Rは水素、アルキル基またはアリール基、R'は水素またはアルキル基、R²およびR³は水素、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アラルキル基、アリール基、アルコキシ基またはアルキルチオ基を表わし、R²とR³は直接または他のヘテロ原子を含んで間接的に連結して含窒素環を形成してもよく、Xは水素、アルキル基またはハロゲンを表わし、RとXは連結してアルキレン基を形成してもよく、また上記アルキル基、アラルキル基およびアリール基はハロゲン、アルキル基、ニトロ基およびヒドロキシ基から選ばれた1以上の置換基を有してもよい。)

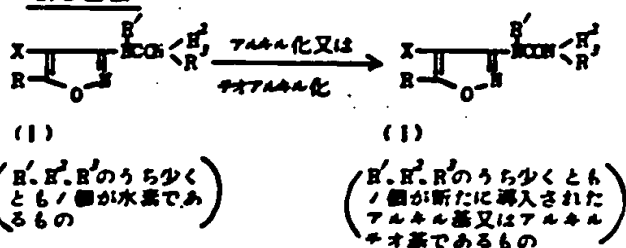
で示されるヨ-イソオキサゾリル尿素類の製造法に関する。

このヨ-イソオキサゾリル尿素類(1)の製造法は次式によって示される：

第1工法



第2工法



(式中、Aは反応性残基(例えばハロゲン、エステル残基)を表わし、R, R', R², R³およびXは前記と同意義を有する。)

上記定義の用語についてさらに説明を補足すれば、アルキル基としてはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ネオペンチル、ペンチル、ヘキシル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど、アルケニル基としてはビニル、アリル、プロペニル、ブタニル、ブタジエニル、シクロヘキセニルなど、アルキニル基としてはエチニル、プロペニル、ブチニルなど、アラルキル基としてはベンジル、フェネチルなど、アリール基としてはフ

エニル、ナフチルなど、アルコキシ基としてはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシなど、アルキルチオ基としてはメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオなど、ハロゲンとしては塩素、フッ素、臭素、ヨウ素など、アルキレン基としてはテトラメチレン、ペンタメチレンなどがそれぞれ例示される。

本発明方法の第1および2工法はイソシアン酸もしくはイソシアン酸エステルとアミンとの反応であつて、常法によつて室温下または冷却下もしくは加熱下に適当な不活性溶媒（例えば、ベンゼン、トルエン、ジオキサン、ジグリム、ジメチルホルムアミド）中実施すればよい。反応を円滑に行うために塩基性触媒（例えば、ピリジン、トリエチルアミン）を添加してもよい。

第3および4工法はカルバミド酸の反応性誘導体（例えば、ハロゲン化、エステル）とアミンとの反応であつて、塩基性触媒（例えば、ピリジン、トリエチルアミン）の存在下不活性溶媒を使用しもしくは使用せずに加熱下に実施すればよい。溶

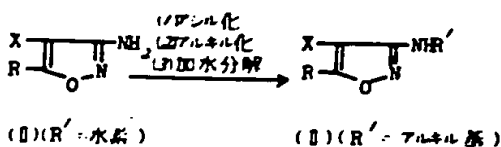
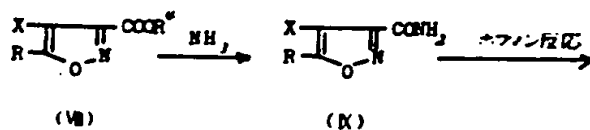
媒としては、ジメチルホルムアミド、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ベンゼンなどが例示されるが、ピリジンなどの塩基性触媒を溶媒としてかねてもよい。

第5工法はイソオキサゾール核の4位のハロゲン化であつて、このハロゲン化はクロル化、臭素化、ヨウ素化などを含む。これらの反応はそれぞれの常法によつて、ハロゲン化剤、触媒、溶媒、温度条件などを適宜選択して実施すればよい。

第6工法は活性アミノ基のアルキル化またはアルキルチオ化であつて、 R' 、 R'' および R''' のうち少なくとも1が水素である尿素(1)を原料物質として使用し、その水素をアルキル基またはアルキルチオ基に置換せればよい。アルキル化に際しては、通常のアルキル化剤が一般に使用できる。例えば、メチル化について述べると、臭化メチル、ヨウ化メチルなどのハロゲン化メチル、ジメチル硫酸、ジアゾメタン、メタンスルホン酸メチル、トルエンスルホン酸メチルのような有機酸メチル、ホルムアルデヒドとギ酸の混合物、ホルムアルデ

ヒドと還元剤の組合せなどが挙げられる。またアルキルチオ化に際しては、例えば、ハロゲン化アルキルスルフェニルを使用する方法が採用される。これらの反応はそれぞれの常法によつて、温度、溶媒などの反応条件を適宜選択して実施すればよい。

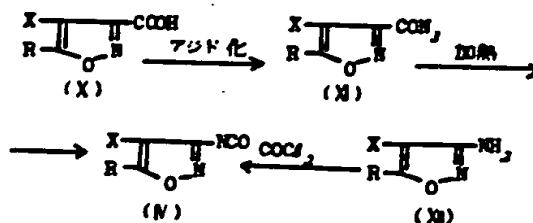
本発明方法で原料物質として使用されるアミン(II)は次式に示されるように対応するカルボン酸エステル(III)から導かれる：



(R' はアルキル基を表わし、 R および X は前記と同意義を有する。)

他の原料であるイソシアン酸エステル(IV)は

次式に示されるように対応するカルボン酸(X)またはアミン(XII)から導かれる：



(式中、 R および X は前記と同意義を有する。)
かくして得られる3-イソオキサゾール尿基類(II)は新規化合物であつて、除草剤または殺菌剤として有用である。

以下に本発明方法の実施例を挙げる。

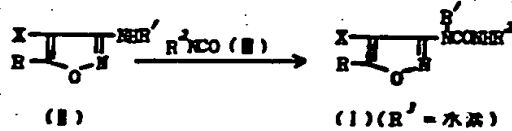
実施例1

3-アミノ-5-ヒューブチルイソオキサゾール16.82gを無水ベンゼン140mlに溶解し、これにかきまぜながらイソシアン酸メチルエステル8.10gおよびトリエチルアミン0.5mlを加え、混合物を室温下に約8時間かきまぜ、一夜放置し、さらに1時間加熱還流させる。氷冷却、反応液は

り析出した結晶を濾取し、酢酸エチルより再結晶すると融点182.0~182.5°Cの無色針状品として1-メチル-3-(5-ヒドロキシ-3-イソオキサゾリル)尿素2.6/9を得る。

実施例2~65

下記の原料物質(Ⅱ)を使用し、実施例1と同様に反応を行い、対応する目的物質(Ⅰ)(R²=水素)を得る：



(以下余白)

実施例 No.	Ⅱ			Ⅲ	目的物質(Ⅰ)
	R	X	H ¹	H ²	mp, bp又IR
2	H	H	H	Me	1655-1660
3	Me	H	H	Me	2140-2150
4	Et	H	H	Me	1575-1590
5	Pr	H	H	Me	1550-1560
6	i-Pr	H	H	Me	1120-1130
7	c-Pr	H	H	Me	1570-1580
8	Ph	H	H	Me	1955-1960
9	-(CH ₂) ₆ -	H	H	Me	1930-1940
10	Me	H	H	Et	1330-1345
11	i-Pr	H	H	Et	1225-1235
12	t-Bu	H	H	Et	1790-1805
13	Me	H	H	Pr	950-967
14	i-Pr	H	H	Pr	885-895
15	t-Bu	H	H	Pr	1340-1350
16	Me	H	H	i-Pr	1180-1190
17	i-Pr	H	H	i-Pr	1150-1160
18	t-Bu	H	H	i-Pr	1340-1350
19	Me	H	H	Bu	895-905
20	i-Pr	H	H	Bu	710-720
21	t-Bu	H	H	Bu	695-715
22	Me	H	H	Al	1100-1110
23	i-Pr	H	H	Al	815-825

24	t-Bu	H	H	Al	1300-1310
25	Me	H	H	c-He	1640-1650
26	i-Pr	H	H	c-He	1615-1625
27	t-Bu	H	H	c-He	1925-1950
28	H	H	H	Ph	1870-1885
29	Me	H	H	Ph	1880-1890
30	Et	H	H	Ph	1570-1585
31	Pr	H	H	Ph	1600-1610
32	i-Pr	H	H	Ph	1780-1790
33	t-Bu	H	H	Ph	1985-1995
34	c-Pr	H	H	Ph	1585-1600
35	Ph	H	H	Ph	2105-2115(d)
36	-(CH ₂) ₆ -	H	H	Ph	1870-1880
37	Me	H	H	m-Tol	1695-1700
38	i-Pr	H	H	m-Tol	1645-1660
39	t-Bu	H	H	m-Tol	1885-1900(d)
40	Me	H	H	p-Cl-Ph	2055-2070(d)
41	i-Pr	H	H	p-Cl-Ph	1740-1750
42	t-Bu	H	H	p-Cl-Ph	1885-1900(d)
43	Me	H	H	p-Br-Ph	2015-2030(d)
44	i-Pr	H	H	p-Br-Ph	1740-1770(d)
45	t-Bu	H	H	p-Br-Ph	1925(d)
46	H	H	he	Me	630-640
47	Me	H	Mo	Me	770-780

48	Et	H	Me	Me	740-750
49	Pr	H	Me	Me	450-460
50	i-Pr	H	Me	Me	775-785
51	c-Pr	H	Me	Me	670-680
52	t-Bu	H	Me	Me	1500-1510
53	Ph	H	Me	Me	1320-1330
54	-(CH ₂) ₆ -	H	Me	Me	825-835
55	t-Bu	H	Me	Me	1285-1295
56	t-Bu	Cl	Me	Me	1550-1560
57	Me	H	Et	Me	370-380
58	t-Bu	H	Me	Bu	1690, 1607 cm ⁻¹ (CCl ₄)
59	i-Bu	H	H	Me	1485-1495
60	i-Bu	H	Me	Me	123/125°C/0.6mmHg
61	i-Bu	H	Me	Al	139-141°C/0.6mmHg
62	t-Bu	H	Me	Al	124-126°C/0.5mmHg
63	t-Bu	H	Et	Me	1065-1075
64	t-Bu	H	Me	Et	1685, 1603 cm ⁻¹ (CCl ₄)
65	t-Bu	Br	H	Me	1605-1610

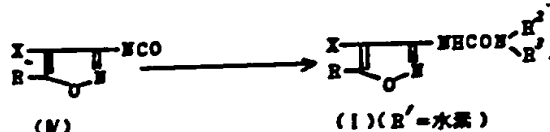
(注) 上記表中の略号は下記の意味を有する：H(水素)、Me(メチル基)、Et(エチル基)、Pr(プロピル基)、Bu(ブチル基)、Ph(フェニル基)、Al(アリル基)、He(ヘキシル基)、Tol(トール基)、c(シクロ)、i(イソ)、t(ターシャリー)、m-(メタ)、p-(パラ)、d(分解点)、mp(融点)、bp(沸点)、IR(赤外線吸収スペクトル)。

実施例 46

イソシアン酸 3-tert-ブチル-3-イソオキサゾリルエステル 1.99g をベンゼン 120ml に懸濁させ、これに N-メチルブチルアミン 1.15g を加え、3時間還流させる。冷却、反応液から溶媒を留去し、残液をシリカゲルの薄層クロマトグラフィーに付し、1-ブチル-1-メチル-3-(3-tert-ブチル-3-イソオキサゾリル)尿素 2.73g を得る。本品はヘキサンより再結晶し、融点 43.5~46.5℃ の結晶を得る。収率 82.8%。

実施例 47-135

下記の原料物質 (N) を使用し、実施例 46 と同様に反応を行い、対応する目的物質 (I) (R' = 水系) を得る：



実施例	II		目的物質 (I) (R' = 水系)		mp, bp 又は IR
	R	X	R'	R'	
47	t-Bu	H	Me	Me	119.5-120.5
48	Me	H	H	H	201-203(d)
49	t-Bu	H	H	H	179.5-180.5
70	Me	H	Me	Me	150.5-151.5
71	t-Bu	H	Me	Al	900-910
72	t-Bu	H	Me	Met	1060-1070
73	Me	H	$\begin{array}{c} -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O} \\ -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \text{O} \end{array}$	1700-1710
74	i-Pr	H	Me	Me	690-700
75	i-Bu	H	Me	Me	90.5-91.0
76	i-Pr	H	Me	Bu	1450, 1616 cm ⁻¹ (CCl ₄)
77	i-Bu	H	Me	Bu	1450, 1616 cm ⁻¹ (CCl ₄)
78	t-Bu	H	Me	Et	88.5-89.5
79	t-Bu	H	Et	Et	1220-123.5
80	t-Bu	H	Pr	Pr	75.0-80.5
81	t-Bu	H	i-Pr	i-Pr	200-205(d)
82	t-Bu	H	Et	Bu	167, 1612 cm ⁻¹ (CCl ₄)
83	t-Bu	H	Me	c-Ho	149.5-150.5
84	t-Bu	H	Me	Ph	122.5-123.0
85	t-Bu	H	Me	Bz	1070-1080
86	t-Bu	H	Al	Al	1676, 1610 cm ⁻¹ (CCl ₄)
87	t-Bu	H	Bu	Bu	1676, 1611 cm ⁻¹ (CCl ₄)
88	t-Bu	H	i-Bu	i-Bu	1120-1130

89	Me	H	Me	Bu	79.0-80.0
90	Me	H	Me	Al	89.0-90.0
91	Me	H	Me	Met	91.0-92.0
92	Me	H	H	o-P-Ph	1700-1710
93	Me	H	H	$\begin{array}{c} \text{2} \\ \text{C}_6\text{H}_4 \end{array}$ -Ph	2080-2090
94	Me	H	H	p-MD ₂ -Ph	253-254(d)
95	Me	H	-(CH ₂) ₆ -		1930-1940
96	Me	H	-(CH ₂) ₇ -		1590-1600
97	Et	H	Me	Me	86.5-87.5
98	Et	H	Me	Bu	1652, 1624 cm ⁻¹ (CCl ₄)
99	Et	H	Me	Al	86.5-87.5
100	Et	H	Me	Met	670-680
101	Et	H	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		121.5-122.0
102	Pr	H	Me	Me	880-890
103	Pr	H	Me	Bu	1680, 1622 cm ⁻¹ (CCl ₄)
104	Pr	H	Me	Al	550-570
105	Pr	H	Me	Met	640-650
106	Pr	H	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		108.5-109.0
107	i-Pr	H	Me	Al	555-565
108	i-Pr	H	Me	Met	544-555
109	i-Pr	H	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		130.5-131.5
110	i-Bu	H	Me	Al	255-270
111	i-Bu	H	Me	Met	820-830
112	i-Bu	H	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		109.5-110.5

113	t-Bu	H	H	n-Bu	132.5-134.0
114	t-Bu	H	H	i-Bu	121.5-122.0
115	t-Bu	H	H	t-Bu	180.5-181.5
116	t-Bu	H	H	$\begin{array}{c} \text{3} \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ -Ph	226.5-227.0
117	t-Bu	H	H	Bz	136.5-137.5
118	t-Bu	H	H	n-Me-Bz	1180-1190
119	t-Bu	H	Me	Pr	760-770
120	t-Bu	H	Me	i-Pr	90.5-91.5
121	t-Bu	H	Me	n-Bu	112.5-114.5
122	t-Bu	H	Me	i-Bu	112.5-114.5
123	t-Bu	H	Me	t-Bu	1490-1510
124	t-Bu	H	Me	He	1679, 1615 cm ⁻¹ (CCl ₄)
125	t-Bu	H	Me	n-Me-Bz	1210-1220
126	c-Pr	H	Me	Me	1450-1460
127	c-Pr	H	Me	Met	77.5-78.5
128	Ph	H	Me	Me	1830-1850
129	Ph	H	Me	Met	1280-1290
130	-(CH ₂) ₆ -		Me	Me	1645-1655
131	-(CH ₂) ₆ -		Me	Met	111.5-112.0
132	t-Bu	H	-(CH ₂) ₆ -		1320-137.5
133	t-Bu	H	-(CH ₂) ₇ -		1140-1150
134	t-Bu	H	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		1720-1800
135	H	H	Me	Met	1717, 1595 cm ⁻¹ (CCl ₄)
136	H	H	$\begin{array}{c} \text{3} \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ -Ph	H	205.0-207.0(d)

137	H	H	Me	Me	1135-1145
138	t-Bu	H	Me	H	1470-1480

注) 表中の略号は下記の意義を有する: Me(メチル基), Et(エチル基), s-(セカンダリー), その他は前記と同意義を有する。

実施例137

1-ジメチル-3-(5-ヒンチル-3-イソオキサゾリル)尿素10.97gを乾燥したジメチルホルムアミド10mlに溶解し、室温下にかきまぜつつ50%水酸化ナトリウム27.5gを加え、60℃で15分間加熱する。10℃に冷却し、ヨウ化メチル2.86gを乾燥したジメチルホルムアミド30mlに溶かした溶液を加え、1時間で調下し、80℃で5分間加熱し、溶液を留去する。残液に水150mlを加え、クロロホルムで抽出する。クロロホルム層を無水硫酸で乾燥し、溶液を留去し、残液をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィーに付し、融点70~71.0℃の結晶として1,1,3-トリメチル-3-(5-ヒンチル-3-イソオキサゾリル)尿素10.94gを得る。

150	t-Bu	H	Bu	Me	Et	130-135℃(浴温)/0.25mmHg
151	Me	H	Bu	Et	Me	140-145℃(浴温)/0.67mmHg

注) 略号は前記と同意義を有する。

実施例152

1-(5-メチル-3-イソオキサゾリル)尿素を使用し、実施例137と同様に反応を行い、融点72.0~73.0℃の結晶として1,3-ジメチル-3-(5-メチル-3-イソオキサゾリル)尿素2.16相当および融点146.0~147.0℃の結晶として1-メチル-1-(5-メチル-3-イソオキサゾリル)尿素4.85相当をそれぞれ収率として得る。

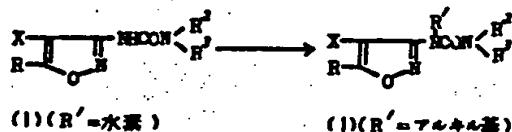
実施例153

1-(5-ヒンチル-3-イソオキサゾリル)尿素を使用し、実施例137と同様に反応を行い、融点70.0~71.0℃の結晶として1,1,3-トリメチル-3-(5-ヒンチル-3-イソオキサゾリル)尿素5.616相当、融点150.0~151.0℃の結晶として1,3-ジメチル-3-(5-ヒンチル-3-イソオキサゾリル)尿素

収率73.8%。

実施例140-151

下記の原料物質(1)(R'=水素)を使用し、実施例137と同様に反応を行い、対応する目的物質(1)(R'=アルキル基)を得る:



実施例	(1)(R'=水素)					目的物質(1)(R'=アルキル基)
Me	R	X	R'	R'	R'	mp, bpまたはIR
140	Me	H	Me	Me	Me	105-108℃(浴温)/0.4mmHg
141	Et	H	Me	Me	Me	1130-1140℃/0.56mmHg
142	Pr	H	Me	Me	Me	1150-1160℃/0.60mmHg
143	i-Pr	H	Me	Me	Me	106.0-107.0℃/0.30mmHg
144	i-Bu	H	Me	Me	Me	1230-1240℃/0.54mmHg
145	n-Pr	H	Me	Me	Me	1300-1310℃/0.55mmHg
146	Ph	H	Me	Me	Me	148.1/163.3℃(OCl ₂)
147	(CH ₃) ₂	Me	Me	Me	Me	138-139℃/0.55mmHg
148	H	H	Me	Me	Me	71-72℃/0.30mmHg
149	t-Bu	H	Bu	Me	Me	130-135℃(浴温)/0.25mmHg

72.46相当および融点134.0~135.0℃の結晶として1-メチル-1-(5-ヒンチル-3-イソオキサゾリル)尿素4.6746相当をそれぞれ収率として得る。

実施例154

1-メチル-3-(5-ヒンチル-3-イソオキサゾリル)尿素を使用し、実施例137と同様に反応を行い、融点150.0~151.0℃の結晶として1,3-ジメチル-3-(5-ヒンチル-3-イソオキサゾリル)尿素1.636相当および融点70.0~71.0℃の結晶として1,1,3-トリメチル-3-(5-ヒンチル-3-イソオキサゾリル)尿素3.396相当をそれぞれ収率として得る。

実施例155

1-メチル-3-(5-メチル-3-イソオキサゾリル)尿素0.310gを無水エタノール1mlおよびアトリウム0.048gからなるナトリウムエタノイドに加え、室温下15分間かきまぜたのち、エタノールを減圧留去する。残液に無水ベン

ゼン3mlを加え、硫酸ジメチル0.2gを滴下し、室温下2時間かき混ぜたのち、さらに1時間40分間還流する。冷後、不溶物を除去し、ベンゼン溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水で順次洗浄し、無水芒硝にて乾燥し、溶媒を留去する。残液をカラムクロマトグラフィーにより精製し、1,3-ジメチル-3-(5-メチル-3-イソキサゾリル)尿素0.97gを得る。収率52.3%。

実施例156

3-アミノ-5-メチルイソキサゾール49.0gにピリジン30gと塩化ジメチルカルバミール1.8gを加え、60℃にて3.5時間かき混ぜる。ピリジンを減圧留去し、残液に水15mlと5%塩酸を加えて抽出し、クロロホルムで抽出する。クロロホルム層よりクロロホルムを留去し、残液に15%ナトリウム性水酸化ナトリウム溶液2.5mlを加え、室温に2日間放置し、溶媒を留去する。残液に水100mlを加え、塩酸酸性としたのち、クロロホルムで再び抽出し、クロロホルム

3-イソキサゾリル)尿素0.31gを得る。

IR: 1698, 1606 cm^{-1} (CCl₄)。

実施例157

1-メチル-3-(5-メチル-3-イソキサゾリル)尿素を使用し、実施例156と同様に反応を行い、油状物として1-メチル-3-(5-メチル-3-イソキサゾリル)尿素を得る。IR: 1693, 1618 cm^{-1} (CCl₄)。

実施例160

1-ジメチル-3-(5-メチル-3-イソキサゾリル)尿素2.18gと無水酢酸ナトリウム0.93gを水溶液10mlに溶解した溶液に臭素1.65gを加える。これを50℃にて3.5時間攪拌し、氷水100mlを添加し、塩化メチレンにて抽出する。有機層を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液と水で順次洗浄し、減圧濃縮して溶媒を留去する。残液をシリカゲルを使用してカラムクロマトグラフィーにて精製したのち、ベンゼン-ペンゼン脱着(2:1容重比)より再結晶し、融点164.5~165.5℃の結晶として1-

特開昭51-63170(7)

メチルを水洗し、芒硝で乾燥し、溶媒を留去する。残液をシリカゲルを使用してカラムクロマトグラフィーに付して精製し、融点150.5~151.5℃の結晶として1-ジメチル-3-(5-メチル-3-イソキサゾリル)尿素0.473gを得る。収率56%。

実施例157

3-メチルアミノ-5-メチルイソキサゾールを使用し、実施例156と同様に反応を行い、融点70.0~71.0℃の結晶として1,3-トリメチル-3-(5-メチル-3-イソキサゾリル)尿素を得る。

実施例158

1-メチル-3-(5-メチル-3-イソキサゾリル)尿素1.77gをピリジン30mlに溶解し、-30~-40℃に冷却下塩化ブチルスルフェニル1.35gを加える。混合物を-30~-40℃で4時間、さらに室温下一夜放置する。反応物を常法により処理し、油状物として1-メチル-3-(5-メチル-3-イソキサゾリル)尿素を得る。

1-ジメチル-3-(5-メチル-3-イソキサゾリル)尿素を得る。

実施例161

3-(5-メチル-3-イソキサゾリル)カルバミド酸メチルエステル3.37gにジメチルアミン2.0mlを加え、封管中100℃にて3.5時間加熱する。反応液よりジメチルアミンを留去し、残液をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにて精製し、1-ジメチル-3-(5-メチル-3-イソキサゾリル)尿素2.33gを得る。収率70.6%。

実施例162

3-(5-メチル-3-イソキサゾリル)カルバミド酸メチルエステルを使用し、実施例161と同様に反応を行い、1-ジメチル-3-(5-メチル-3-イソキサゾリル)尿素を得る。収率69.5%。

実施例163

3-メチルアミノ-5-メチルイソキサゾール1.54gをトルエン50mlに溶解し、室温

下塩化水素ガスを30分間導入し、1時間そのま
まかきまぜたのち、減圧留去して過剰の塩化水素
ガスを除く。トルエン30ccを追加し、50～
70℃にて35時間ホスゲンガスを導入する。混
合液を室温下に一夜放置し、浴温40～45℃に
てトルエンを留去する。残液にピリジン30ccと
ジメチルアミン1gを加え、50℃にて6時間か
きまぜる。反応液よりピリジンを減圧留去し、残
液に水30ccを加え、塩酸酸性としたのち、クロ
ロホルムにて抽出する。クロロホルム層を減圧濃
縮し、残液をシリカゲルのカラムクロマトグラフ
イーに付して融点700～710℃の結晶として
1,1,3-トリメチル-3-(5-ヒューブチル-3-
-イソオキサゾール)炭素を得る。

特許出願人 塩野製薬株式会社

代理人 弁理士 岩崎 光雄

△前記以外の発明者

クサノ クサノ
滋賀県草津市草津2の4の41
ユキ ナガ ヒサ リ ロウ
行 永 寿 二 郎
トヨノウゲンヒガンノセムラオアヤシカワ
大阪府豊能郡東能勢村大字吉川1の5の542
イシ ヅカ イチ ロウ
石 塚 一 郎
イクダ ハチマ
大阪府池田市畑町419の4
スギ タ ジン オ
杉 田 実 男